

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNG
ZUR

Antiöstrogenen Wirkung von Levonorgestrel,
Lynestrenol und Megestrolazetat, gemessen
am Proliferationsgrad der Vaginalhaut

PETER SCHUHMANN

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 2014774



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548325_0013

AUS DER FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

IM KLINIKUM GROSSHADERN

Direktor: Prof. Dr. K. RICHTER

Vergleichende Untersuchung
zur

Antiöstrogenen Wirkung von Levonorgestrel,
Lynestrenol und Megestrolazetat, gemessen
am Proliferationsgrad der Vaginalhaut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Schuhmann
aus München

München 1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. RICHTER
Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.1981



Östrogene sind bekanntlich Stoffe, die beim kastrierten Tier die Symptome der Brunst erzeugen (Tausk 1970). Als Suchmethode für östrogene Effekte dient der Test nach Allen und Doisy, in dem der Verhornungsgrad der Scheidehaut von Nagern gemessen wird (Tausk 1970). Zur quantitativen Messung östrogenen Wirkungen bedient man sich des Maus-Uterus-Testes, bei dem die Uterusgewichte von behandelten infantilen Mäusen mit unbehandelten Kontrollen verglichen werden (Tausk 1970). Stoffe mit antiöstrogenen Wirksamkeit können die Effekte von Östrogenen in den genannten Testen aufheben. Es kommt also zur Hemmung der Zunahme des Uterusgewichtes bei kastrierten Mäusen oder Ratten sowie zur Minderung des Verhornungsgrades der Scheidehaut bei Nagern, falls unter standardisierter Östrogendosis Stoffe mit anti-östrogenen Wirkung verwandt werden (Shorr 1938; Rothermich 1939; Ferin 1943, 1946, 1950, 1951, 1954 b, 1955; Boschann 1958 a + b).

Stoffe mit antiöstrogenen Wirkung sind Substanzen mit östrogenähnlicher Struktur wie Clomifen, Tamoxifen, Nafoxitin, wie sie zur Behandlung östrogenabhängiger Formen des Brustkrebses verwandt werden. Auch Gestagene, wie sie besonders breit in den kontrazeptiven Pillen verwandt werden, weisen antiöstrogene Effekte auf. Hierunter fallen auch Levonorgestrel, Lynestrenol und Megestrolazetat. In den beiden vorher genannten Modellen sind für Levonorgestrel die stärksten Hemmeffekte gefunden worden. Sie lagen etwa um den Faktor 10 höher als für Lynestrenol und Megestrolazetat. Dies entspricht auch dem Wirkungsunterschied der genannten Stoffe in Claibergtest (Edren et al. 1966, Tausk 1970, Edgren 1979). Hierbei werden die zu untersuchenden Gestagene

einem infantilen Kaninchen nach einer Vorbehandlung mit östrogenen Stoffen injiziert.

Getestet wird die antiöstrogene Wirkung der einzelnen Gestagene auf das nun von östrogenen Stoffen vorbehandelte Endometrium. Es kommt in der progestativen Phase zu einer reichlichen Entwicklung von Drüsen.

Eine andere östrogene Wirkung ist die zentrale Hemmung der Gonadotropinausschüttung. Hier konnte Edgren (1979) feststellen, daß es keine Gestagensdosis gibt, die diese östrogene Wirkung aufheben kann.

Mit der Erkenntnis, daß sich auch das Epithel der Scheide in charakteristischer Weise am mensuell-zyklischen Geschehen beteiligt, (Meyer 1930, Papanicolaou 1933, Horstmann und Stegner 1966, Knörr et al. 1972) bietet sich in der klinischen Pharmakologie die zytologische Kontrolle des Vaginalsmears zur Erfassung antiöstrogenen Qualitäten von Gestagenen an (Rothermich 1939, Rauscher 1954, Del Sol et al. 1962, Ferin 1962, Mehring 1965). Es gibt sogar Vorschläge, Kontrazeptiva an Hand vaginal-zytologischer Kontrollen auszuwählen, wobei die antiöstrogene Wirkung im Vaginalsmear mit einer Reihe von Nebenwirkungen assoziiert wird (Balmer 1969, 1974; Döring 1970; Heinen 1970; Cyran 1971; Kaiser und Loch 1974; Feldmann 1976).

Idealerweise müßte die antiöstrogene Wirkung ohne Einfluß der Ovarfunktion, bei ovariectomierten Frauen, unter einer standardisierten Östrogenmedikation also, untersucht werden (Ferin 1946). Dabei ist der anti-östrogene Effekt durch die Regression des durch Östrogen proliferierten Epithels mit Abnahme des Eosinophilenindex und Karyopyknoseindex sowie Zunahme der Zyanophilie, Faltung der Zellränder und Haufenbildung

der Zellen nachweisbar (Shorr et al. 1938, Rothermich 1939, Ferin 1951, Boschann 1958, Ferin 1962).

Bei hormonalen Kontrazeptiva vom Sequenztyp geht der Gabe einer Östrogen-Gestagen-Kombination eine Phase reiner Östrogengabe voraus, in welcher, abhängig von Östrogendosis, Applikationsdauer und Reaktionsweise der jeweiligen Probandin, eine mehr oder weniger hohe Proliferation der Vaginalhaut aufgebaut wird. Unter nachfolgender zusätzlicher Gestagengabe läßt sich nun ausgehend von einem reproduzierbar hohen Proliferationsgrad die Dynamik der Regression durch regelmäßige Abstrichentnahme verfolgen und quantifizieren. Es wurde deshalb in dieser Arbeit die Beeinflussung des 7 Tage mit 50 ug Äthinylöstradiol aufgebauten Vaginalepithels durch täglich 0,25 mg Levonorgestrel, 2,5 mg Lynestrenol und 4 mg Megestrolazetat zusammen mit 50 ug Äthinylöstradiol über weitere 15 Tage untersucht. Hierbei soll herausgefunden werden, ob entsprechend dem Allen-Doisy, Maus-Uterus und Claubergtestes unterschiedliche antiöstrogene Effekte nachweisbar sind, was wiederum zu unterschiedlichen Indikationsstellungen führen würde (Balmer 1969, 1974).

Material und Methoden

4 Frauen im Alter zwischen 22 und 28 Jahren nahmen an der Untersuchung teil. Alle hatten bereits vorher hormonale Kontrazeptiva genommen und wollten weiterhin Kontrazeptiva nehmen. Der Einnahmemodus erfolgte im Sinne einer Sequenztherapie. In den ersten 7 Tagen eines jeden Behandlungszyklus wurden täglich 50 ug Äthinylöstradiol genommen. In den folgenden 15 Tagen wurden 50 ug Äthinylöstradiol mit jeweils einem der

untersuchten Gestagene, nämlich 0,25 mg Levonorgestrel, 2,5 mg Lynestrenol oder 4 mg Megestrolazetat kombiniert gegeben. Anschließend folgte ein behandlungsfreies Intervall, in dem regelmäßig eine Abbruchblutung auftrat. Darauf wurde wieder während 7 Tagen mit Äthinylöstradiol behandelt und danach 15 Tage lang die Kombination von Äthinylöstradiol und dem nächsten Gestagen gegeben. Die Reihenfolge der Gestagenwahl erfolgte nach einer Zufallsliste. Jedes Gestagen kam bei jeder Probandin in 2 Behandlungszyklen zur Anwendung, so daß insgesamt 6 Behandlungszyklen untersucht wurden, also jede Probandin 6mal als eigene Kontrolle diente. In jedem Behandlungszyklus wurden am 5. und 7. Tag, also unter reiner Östrogengabe, und weiter am 8., 10., 12., 14., 16. und 18. Tag, also in der Phase der zusätzlichen Gestagengabe Vaginalabstriche angefertigt. Vaginal-epithelentnahmen erfolgten jeweils von der seitlichen oberen Vaginalwand an 2 Stellen mittels Watteträger. Das Material wurde getrennt auf 2 Objektträger aufgestrichen und mit Merckofix-Spray fixiert. Die Abstriche wurden nach Papanicolaou gefärbt. Bei der mikroskopischen Auswertung wurden von jedem Objektträger 5 zufällige Gesichtsfelder eingestellt und Eosinophilenindex, Karyopyknoseindex, Faltungs- und Häufungsindex ausgezählt. Da von jedem Tag pro Probandin 2 Abstriche vorlagen, wurde pro Tag und Probandin jeder Index aus 6 Zählungen gemittelt. Der Eosinophilenindex gibt den Anteil der Zellen mit rot gefärbtem Plasma in Prozent wieder und ist ein Gradmesser für die östrogenbedingte Ausreifung der Vaginalhaut (Boschann 1973). Der Karyopyknoseindex ist der Anteil der Zellen mit kleinen, verklumpten, strukturlosen Kernen, die bei

Betrachtung mit dem Phasenkontrastobjektiv rot aufleuchten, und korreliert ebenfalls mit dem Östrogen-abhängigen Ausreifungsgrad der Vaginalhaut (Boschann 1973). Haufenbildung und Faltung sind typische Anti-östrogeneffekte durch Gestagene und Androgene (Shorr 1938, Rothermich 1939, Ferin 1950, 1950, 1955, 1962), wobei der prozentuale Anteil von gefalteten bzw. in Haufen von mehr als 4 liegenden Epithelzellen gezählt oder geschätzt wird (Boschann 1973).

Ergebnisse

In der Abbildung 1 bis 4 sind die aus allen Zyklen gemittelten Indices (Tabelle 1 - 4) für die jeweiligen Zyklustage und Gestagene wiedergegeben. Der Eosinophilenindex (Abb. 1, Tabelle 1) steigt unter reiner Östrogenbehandlung von etwa 30 % am 5. Tag auf etwa 60 % am 8. Tag an. Innerhalb von 4 Tagen unter zusätzlicher Behandlung mit einem der Gestagene sinkt er auf etwa 30 % wieder ab, ohne sich im weiteren Verlauf zu ändern und ohne sichtbaren Unterschied für die jeweils verwendeten Gestagene. Der Verlauf des Karyopyknoseindex (Abb. 2, Tabelle 2) verhält sich ganz ähnlich, wobei am 8. Tag etwa 50 % erreicht werden, nach 4 Tagen Gestagenbehandlung der Index auf etwa 30 % absinkt und bis zum 18. Tag eine weiter abfallende Tendenz sichtbar wird, ohne daß Unterschiede zwischen den verschiedenen Gestagenen nachweisbar wären. Faltungs- (Abb. 3, Tabelle 3) und Häufungsindex (Abb. 4, Tabelle 4) steigen von einem Ausgangsniveau von etwa 30 % zwischen 5. und 8. Zyklustag unter Gestageneinfluß zunächst kontinuierlich an bis etwa am

16. Tag ein Niveau von etwa 60 % erreicht wird. Auch bei diesen Indices ist kein unterschiedlicher Einfluss zwischen den verwendeten Gestagenen feststellbar. Für die beiden letztgenannten Indices sind keine Standardabweichungen in den Abbildungen angegeben, da die Wertermittlung nicht durch Zählungen sondern wegen der Zellüberlagerung durch Schätzungen und einem Punktescore erfolgte.

Diskussion

Den hormonalen Kontrazeptiva werden zahlreiche subjektive Nebenwirkungen zugeschrieben, unter denen Schwindelgefühl, Übelkeit, Spannungsgefühl in den Brüsten, depressive Verstimmungen, Libidoverlust und Kopfschmerzen am häufigsten genannt werden. Die Bedeutung psychischer Faktoren bei der Angabe solcher Beschwerden hat bereits Pincus (1956) untersucht. Er untersuchte 2 Gruppen von Frauen unter oraler Kontrazeption, von denen die eine die Pille mit Warnung vor Nebenwirkungen, die andere ohne Vorwarnung nahm. Die Beschwerdeshäufigkeit war mit Vorwarnung deutlich größer. Die seelische Einstellung zur Kontrazeption scheint eine erhebliche Rolle bei der Häufigkeit von Beschwerden zu spielen. Dennoch hat es nicht an Versuchen gefehlt, Beschwerden einer der beiden Komponenten der Pille, also Östrogenen oder Gestagenen, oder sogar dem Mischungsverhältnis der beiden zuzuschreiben. Aus Literaturangaben über Östrogene und gestagene Wirksamkeit der Stoffe wurden Tabellen erstellt und die Vielfalt der Präparate in Östrogenbetonte, gestagenbetonte oder ausgewogene Präparate geordnet (Balmer 1969, Balmer 1974, Heinen 1970, Rindt 1973). Die Vaginalzytologie

soll ermöglichen, die Reaktion der Frau auf das jeweilige Präparat unter diesem Gesichtspunkt zu kontrollieren. Die gleichartige Reaktion der Vaginalzytologie auf die 3 untersuchten Gestagene in dieser Studie steht im Gegensatz zu den zu erwartenden Effekten anhand der zitierten Tabellen (Heinen 1970, Rindt 1973). Die antiöstrogenen Wirkungen waren lediglich als Funktion der Einwirkungsdauer der Gestagene zu differenzieren, wobei der maximale Effekt gemessen an Regression von Eosinophilen- und Karyopyknoseindex, sowie Grad der Haufenbildung und Fältelung der Epithel nach 4 bis 6 Tagen erreicht wurde. Theoretisch hätte die antiöstrogene Wirkung in der Reihenfolge Lynestrenol, Megestrolazetat, Levonorgestrel zunehmen sollen, was nicht nachweisbar war.

Zusammenfassung

Die Gestagene Levonorgestrel, Lynestrenol und Megestrolazetat wurden auf ihre antiöstrogene Wirkung auf die Vaginalhaut untersucht. Dazu wurden 4 Frauen im geschlechtsreifen Alter nach Art einer Sequenztherapie jede über 6 Behandlungszyklen behandelt und diente somit 6mal als eigene Kontrolle. In jedem Behandlungszyklus wurden zunächst 7 Tage lang 50 µg Äthinylöstradiol verabreicht, anschließend über 13 Tage mit einer Kombination von 50 µg Äthinylöstradiol mit entweder 0,25 mg Levonorgestrel, 2,5 mg Lynestrenol oder 4 mg Megestrolazetat weiterbehandelt. Nach 6-tägiger Einnahmepause wurde mit dem in der Zufallsliste nächsten Gestagen in gleicher Weise weiterbehandelt, bis bei jeder Probandin insgesamt 6 Zyklen abgelaufen und jedes der 3 Gestagene 2mal angewendet war. In jedem Behand-

lungszyklus wurde am 5., 7. - also in der reinen Östrogenphase - am 8., 10., 12., 14., 16. und 18. Tag Abstriche von der hinteren seitlichen Vaginalhaut angefertigt, nach Papanicolaou gefärbt und nach Eosinophilen-, Karyopyknose-, Faltungs- und Häufungsindex ausgewertet. Eosinophilenindex und Karyopyknoseindex stiegen in den ersten 7 Tagen auf mittlere Werte von etwa 60 % bzw. 50 % an um beide unter Gestageneinfluß im Laufe von 5 Tagen auf etwa 30 % abzusinken, ohne daß weder im zeitlichen Ablauf noch im Ausmaß des Einflusses ein Unterschied zwischen den 3 untersuchten Gestagenen sichtbar wurde. Faltungsindex und Häufungsindex stiegen von einem Ausgangsniveau am 8. Tag von etwa 30 % unter Gestageneinfluß bis zum 16. Tag auf etwa 60 % an, ohne daß auch bei diesen Indices Unterschiede zwischen den 3 Gestagenen nachweisbar waren.

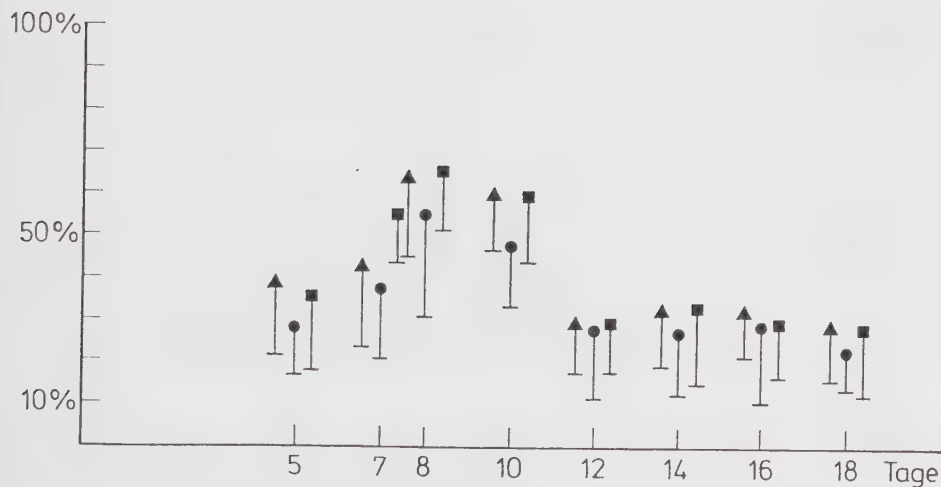


Abbildung 1

Eosinophilenindex in Vaginalabstrichen von
4 Frauen unter 0,05 mg Äthinylöstradiol und
zusätzlicher Gestagengabe ab dem 7. Tag.
Dreiecke: Levonorgestrel 0,25 mg; Punkte:
Lynestrenol 2,5 mg; Vierecke: Megestrol-
azetat 4 mg

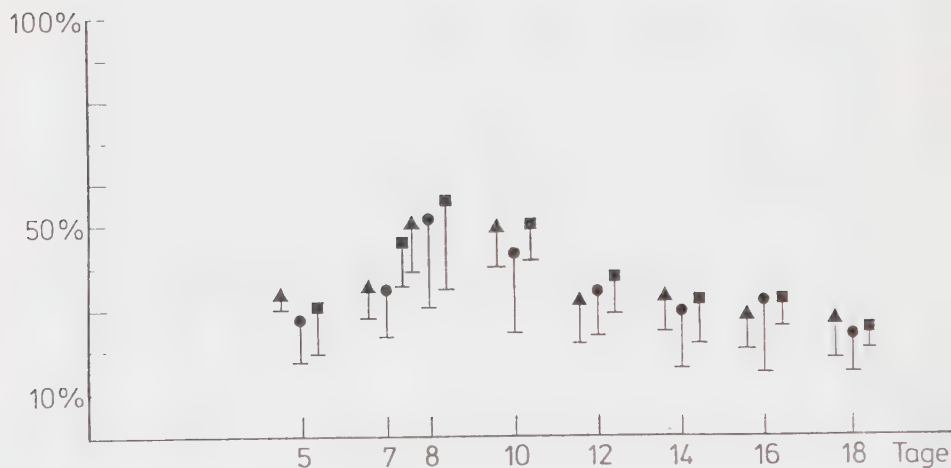


Abbildung 2

Karyopyknoseindex in Vaginalabstrichen von 4 Frauen unter 0,05 mg Äthinylöstradiol und zusätzlicher Gestagengabe ab dem 7. Tag. Dreiecke: Levonorgestrel 0,25 mg; Punkte: Lynestrenol 2,5 mg; Vierecke: Megestrolazetat 4 mg

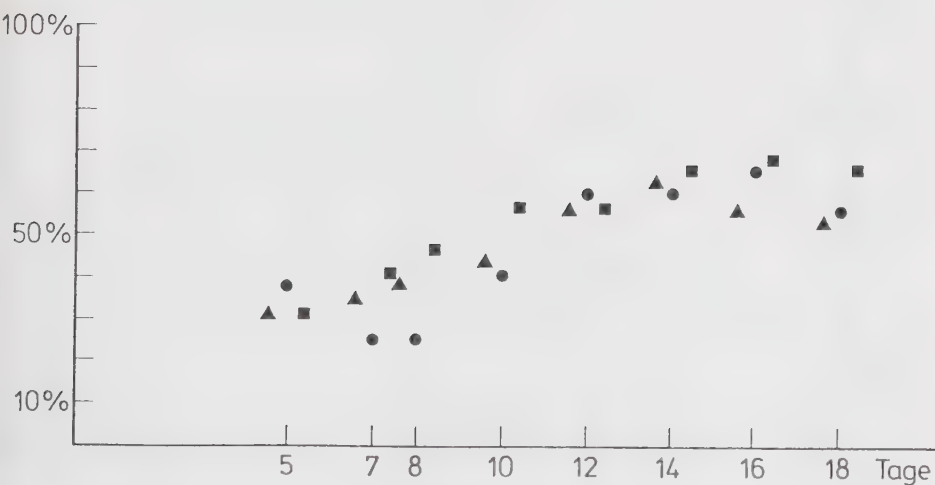


Abbildung 3

Faltungsindex in Vaginalabstrichen von 4 Frauen unter 0,05 mg Äthinylöstradiol und zusätzlicher Gestagengabe ab dem 7. Tag. Dreiecke: Levonorgestrel 0,25 mg; Punkte: Lynestrenol 2,5 mg; Vierecke: Megestrolazetat 4 mg

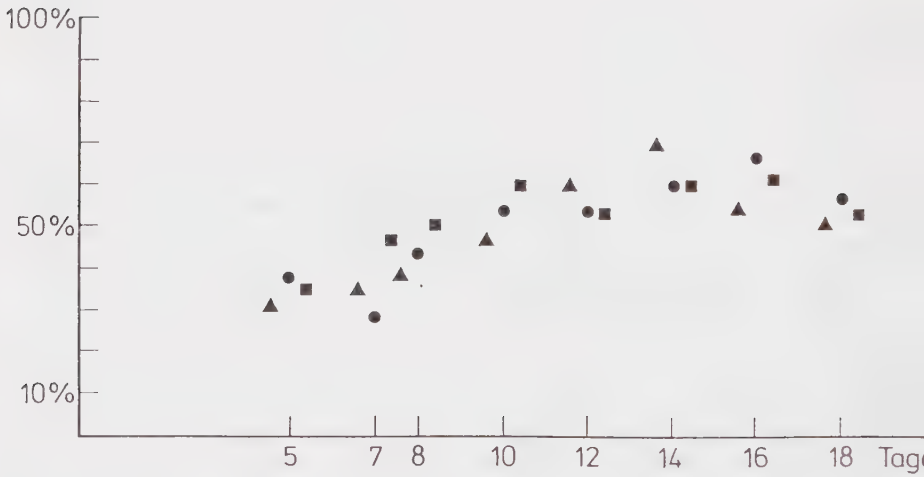


Abbildung 4

Häufungsindex in Vaginalabstrichen von 4 Frauen unter 0,05 mg Äthinyllöstradiol und zusätzlicher Gestagengabe ab dem 7. Tag.

Dreiecke: Levonorgestrel 0,25 mg; Punkte: Lynestrenol 2,5 mg; Vierecke: Megestrolacetat 4 mg

EOSINOPHIENINDEX

Tabelle 1

1. Äthynylöstradiol in Kombination mit Levonorgestrel

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
29,3	33,3	56	54,7	16	46	38,7	16,7
64	84	94	64,7	41,3	50	32	29,3
21,3	26,7	74,7	80	48,7	30	25,3	26,7
28,7	39,3	43,3	38	22,7	12,7	11,3	6,7
54,7	53,3	82	60,7	32	34	27,3	27,3
48,7	22,7	54	69,3	26	24	32,7	32,7
20,7	37,3	46,7	46	14	15,3	48,7	46
36,7	44	54	60	36	47,3	38,7	46,7
38,012 %	42,575	63,088	59,175	29,588	32,413	31,838	29,013 %
16,087	19,289	18,219	13,157	12,173	14,521	11,112	13,485

2. Äthynylöstradiol in Kombination mit Lynestrenol

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
30,7	45,3	66,7	42,7	44	58	66,7	36
26	50	84	46	29,3	34,7	34	23
16	10,7	14	28,7	8	11,3	5,3	9,3
20,7	20	38	53,3	22,7	18,7	18,7	7,3
26	36	49,3	66,7	4,7	24,7	22	26,7
53,3	64	84	50,7	36	36,7	33,3	25,3
23,3	31,3	39,3	62,7	50	18	18	22
30,7	43,3	64,7	28,7	34	16	32,7	30
28,336 %	37,575	55	47,438	28,588	27,263	28,833	23,075 %
11,219	16,979	24,384	14,019	16,079	15,29	18,189	9,979

3. Äthinylöstradiol in Kombination mit Megestrolazetat

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
59,3	59,3	59,3	75,3	28,7	40	28,7	26
44	53,3	78,7	68	26,7	23,3	20,7	22,7
25,3	32	47,3	38,7	15,3	6	14,7	10,7
24,7	48,7	46	60,3	18,7	11,7	14	20,0
15,3	70,7	81,3	81,3	46,7	38,7	37,3	17,3
34,7	62	81,3	51,3	41,3	50	42	25,3
62,7	60,7	68	56	18	48,7	48,7	53,3
24	55,3	58,7	41,3	44	46,7	-	54
36,25%	55,25	65,075	59,025	29,925	33,14	29,44	28,66%
17,47	11,45	14,51	15,3	12,55	17,24	13,68	16,17

Tabelle 2

KARYOPYKNOSEINDEX

1. Äthynylöstradiol in Kombination mit Levonorgestrel

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
28	39,3	50	54	19,3	38	34,7	17,6
38	50	64,7	41,3	32	27,3	25,3	22,7
28	27,3	73,3	70	52	47,3	22	27,3
36	42	43,3	40	32	26	20,7	19
35,3	35,3	52	47,3	39,3	38	28	28
38,7	27,3	43,3	54,7	34,7	36	32	32,7
29,3	34,7	40,7	46,7	23	20,7	41,3	48
36	34	43,3	45,3	27,3	31,3	22,7	29,3
33,663 %	36,238	51,325	49,913	32,45	33,075	28,338	27,95 %
4,487	7,559	11,772	9,666	10,165	8,444	7,187	9,714

2. Äthynylöstradiol in Kombination mit Lynestrenol

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
42,7	47,3	56,7	48	40,7	52,7	52	38
26	50	78	48	32,7	30,7	21,3	23,3
12,7	17,3	24	31,3	18	18,7	11,3	12,7
16	23,3	34,7	29,3	35,3	30	26,7	22,7
25,3	32,7	35,3	30,7	24,7	22,7	21,3	16,7
40	44,7	82	81,3	52,7	49,3	62,7	34,7
22	30,7	55,3	24	32,3	13,3	26	16,7
32,7	36,7	51,3	58	58	21,3	34,7	25,7
27,175 %	35,338	52,183	43,825	34,3	29,936	32	23,938 %
10,705	11,627	20,608	19,173	10,410	14,261	17,202	8,898

3. Äthinylöstradiol in Kombination mit Megestrolazetat

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
46,7	46,7	58	60	36	38	26	21,3
37,3	44,7	62	56	31,6	27,3	25,3	24,7
17,3	24,7	40,7	41,3	22	18	30,7	28,7
30	61,3	46	45,3	33,3	28	31,3	26
20	56,7	69,3	65,3	38	34,7	34	28
34	47,3	78,7	51,3	41,3	50	42	25,3
47,3	43,3	41,3	42	46	22,7	41,3	18,7
20	44	54	43,3	48	39,3	-	33,3
31,575%	46,09	56,25	50,56	37,025	32,25	32,94	25,75%
11,885	10,805	13,55	9,07	8,37	10,29	6,675	4,5

Tabelle 3

FALTUNGSINDEX

1. Äthinylöstradiol in Kombination mit Levonorgestrel

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
+	+	++	++	+++	+++	++	+
+++	++	++	++	++	+++	++	++
+	++	++	+	++	+++	+++	+++
+	+	+	+	++	++	++	+++
+	+	+	++	++	+++	+++	+++
+	++	+	++	++	++	+++	++
+	+	++	++	+++	++	++	+
+	+	++	++	++	++	++	++
10	11	12	14	18	20	18	17
1,25	1,375	1,5	1,75	2,25	2,5	2,25	2,125
31,25 %	34,375	37,5	43,75	56,25	62,5	56,25	53,125 %

2. Äthinylöstradiol in Kombination mit Lynestrenol

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
++	+	+	++	++	+++	+++	+
++	+	+	++	++	++	+++	++
+	+	+	+	++	++	+++	+++
+	+	+	+	++	++	+++	+++
+	+	+	++	+++	++	++	+
++	+	+	++	+++	+++	+++	+++
++	+	+	++	++	+	+	+
+	+	+	+	++	+++	+++	+++
12	8	8	13	19	19	21	18
1,5	1	1	1,625	2,375	2,375	2,625	2,25
37,5 %	25	25	40,625	59,375	59,375	65,625	56,25 %

3. Äthinylöstradiol in Kombination mit Megestrolazetat

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
++	++	++	++	++	++	++	++
+	++	++	++	+++	+++	+++	++
+	+	++	++	++	++	++	+++
+++	+	+	++	++	+++	+++	+++
+	+	++	++	++	++	+++	+++
+	+	+	++	++	++	++	++
+	++	++	++	++	++	+++	++
+	+++	+++	+++	+++	+++	-	+++
10	13	15	18	18	21	19	21
1,25	1,625	1,875	2,25	2,25	2,625	2,714	2,625
31,25 %	40,625	46,875	56,25	56,25	65,625	67,85	65,625 %

+ = 0 - 25%
 ++ = 25 - 50%
 +++ = 50 - 75%

Tabelle 4

HÄUFUNGSINDEX

1. Äthinylöstradiol in Kombination mit Levonorgestrel

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
+	+	++	++	+++	+++	+	+
+	++	++	++	++	++	+	++
+	+++	++	++	+++	+++	+++	+++
++	++	+	++	++	+++	+++	++
+	+	++	++	+	++	++	++
+	+	++	++	+++	+++	++	++
++	+	++	++	+++	+++	+++	++
+	+	+	+	++	+++	++	++

10	11	12	15	19	22	17	16
1,25	1,375	1,5	1,875	2,375	2,75	2,125	2
31,25 %	34,375	37,5	46,875	59,375	68,75	53,125	50 %

2. Äthinylöstradiol in Kombination mit Lynestrenol

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
+	+	+	++	+	++	+++	++
++	++	++	++	++	++	++	++
+	+	+	++	+++	+++	+++	+++
+	+	+	++	++	++	+++	+++
+++	+	++	++	+++	+++	+++	+
++	+	++	+++	++	+++	+++	++
++	++	++	++	++	+	++	++
+	+	++	++	++	+++	+++	+++

12	9	14	17	17	19	21	18
1,5	1,125	1,75	2,125	2,125	2,375	2,625	2,25
37,5 %	28,125	43,75	53,125	53,125	59,375	65,625	56,25 %

3. Äthinylöstradiol in Kombination mit Megestrolazetat

5. Tg.	7. Tg.	8. Tg.	10. Tg.	12. Tg.	14. Tg.	16. Tg.	18. Tg.
+	++	++	++	+++	+++	+++	++
+	++	++	++	++	+++	+++	++
+	++	++	+++	+++	++	++	+++
++	++	++	+++	+++	+++	++	+++
+	+	+	++	+	++	++	++
+	+	+	++	++	++	++	++
++	+++	+++	++	+	++	+++	++
++	++	++	+++	+++	++	-	++
11	15	16	19	18	19	17	18
1,375	1,875	2	2,375	2,25	2,375	2,428	2,25
34,375 %	46,875	50	59,375	52,25	59,375	60,714	52,25 %

+ = 0 - 25%
 ++ = 25 - 50%
 +++ = 50 - 75%

7. Cyran W. Der differenzierte Einsatz der Ovulationshemmer.
Indikation und Kontraindikation
Zeitschrift für Allgemeinmedizin
47. Jahrgang (791-793) 1971
8. Del Sol J.R. And Rohrbach C.
The Effect Of Progestogens On The Atrophic Epithelium
Acta Cytologica 6 (231-233) 1962a
9. Del Sol J.R. And Rohrbach C.
Effects Of Progestogens On The Highly Proliferated Vaginal Epithelium
Acta Cytologica 6 (278-285) 1962b
10. Döring G.K. Differenzierter Einsatz von Ovulationshemmern
Deutsches Ärzteblatt 13 (1360 - 1362) 1970
11. Ebeling K., Ruckhäberle B., Kühdel K., Schulz St., Krönert M.
Ergebnisse cytologischer und histologischer Untersuchungen der Cervix uteri nach längerer Einnahme hormonaler Kontrazeptiva.
Zentralblatt für Gynaekologie 98 (385-392) 1976
12. Edgren R.A., Peterson D.L., Jones R.C., Magra C.L., Smith H. and Hughes G.A.
Biological Effects Of Synthetic Gonades

In: Reduct Progress In Hormone
Research . G. Pincus (Ed.)
Academic Press Inc.
New York 22, (305) 1966

13. Edgren R.A. Relative Potencies Of Oral Con-
traceptives
In: Controversies in Contracep-
tion
Moglussi KS, Ed. The Williams And
Wilkins Co., Baltimore 1979
14. Erdmann G. Zur Beeinflussung der Vaginalcy-
tologie durch hormonale Kontra-
zeptiva
Fortschritt der Therapie, 31
(1405-1407) 1973
15. Feldmann H.U. Kontrazeption: Wer die Wahl hat...
kann differenzieren.
Medizinstudent 11, 4 (175-176) 1976
16. Ferin J. Sur L'antagonisme entre les sub-
stances oestrogènes chez la femme
Ann. Endocr. 4 (185-197) 1943
17. Ferin J. L'inhibition par le propionate de
testostérone de l'action oestro-
gène du diéthylstilboestrol chez
les femmes ovariectomisées
C.R. Soc. Biol. 140 (594-596)
1946

18. Ferin J. Inhibition des effets oestrogènes par la méthyl-testostérone chez la femme ovariectomisée
Ann. Endocr. 11 (676-678) 1950
19. Ferin J. Steroides antioestrogènes non virilisants chez la femme ovariectomisée
Ann. Endocr. 12 (1082-1086) 1951
20. Ferin J. Les effets chez la femme de la 19-nortestostérone et du cyclopentylpropionate de 19 nortestostérone
Ann. Endocr. 16 (895-899) 1955
21. Ferin J. Effects Of 19 Nor-Steroidal Progestogens On The Vaginal Smears Of Normally Menstruating Women
Acta Cytologica 6 (305-306) 1962
22. Franke D. und Stoll P. Grenzen der zytologischen Diagnostik bei Verwendung verschiedener Untersuchungsmethoden
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 12 (64) 1952
23. Foss G.L., Svendsen E.K., Fotherby K., Richards D.J. Contraceptive Actions Of Continuous Low Doses Of Norgestrel
Brit. Med. J. (489-491) 1968
24. Greenblatt R.B. Progestional Agents In Clinical Practise
Med. Sci. 13, (37) 1967

25. Greenblatt R.B. Delay of Menses Test
Pacific Med. Surg. 74 (127) 1966
26. Gyoery G. und Lust I.
Veränderungen des Portioepithels,
eine spezifische Nebenwirkung
oraler Kontrazeptiva
Arch. Gynaekol., 214 (258-261)
1973
27. Hammerstein J. Grundlagen der hormonalen Kontra-
zeption
Med. Klinik 65 (1279) 1970
28. Heinen G. Neue Aspekte in der hormonalen
Ovulationshemmung
Kassenarzt 10 (408) 1970
29. Heinen G., Geibel W., Hirsch M., Jacobs C., Kübler
W., Marzen D., Umla H.
Vergleichende Untersuchungen mit
drei verschiedenen Mestranol-Nor-
ethisteron Kombinationen zur Ovu-
lationshemmung
Ärztl. Praxis 24 (3037) 1972
30. Heinen G. Neue Aspekte in der medikamentö-
sen Antikonzepktion
Der prakt. Arzt 9 (786) 1970
31. Heinen G. Die differenzierte Anwendung von
Kombinations- und Sequentialprä-
paraten in der Ovulationshemmung
Der prakt. Arzt 7 (1159) 1970

32. Horstmann E., Stegner H.E.

Tube, Vagina und äußere weibliche
Genitalorgane

In von Möllendorf-Bergmann, Hand-
buch der mikroskopischen Ana-
tomie des Menschen.

Ergänzung zu Band VII/1

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-
New York 1966

33. Jacobs E. und Umla H.

Die Beeinflussung des Vaginal-
epithels durch lokale Anwendung
von Östrogenen

Medizin 9 (37-41) 1973

34. Kaiser E., Loch E.G.

Erst- und Wiederverordnung hor-
monaler Kontrazeptiva

Ärztliche Praxis XLVI 52

(2485-2491) 1974

35. Knärr K., Beker E.K., Lauritzen M.

Lehrbuch der Gynaekologie (funk-
tionelle Anatomie und Histologie
der weiblichen Genitalorgane)

Springer Verlag, Berlin-Heidel-
berg-New York 1972

36. Kühne D.

Neuere Ergebnisse bei der Ent-
wicklung und Anwendung der hor-
monalen Kontrazeption

Dtsch. Ges.wesen 27 (483-494) 1972

37. Kuschinski G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
G. Thieme-Verlag Stuttgart 1974
Seite 190-192
38. Lauritzen Ch. und Lehmann D.
Besonderheiten der Wirkungen einzelner Gestagene auf Morphologie und Funktion des Genitaltraktes
Handbuch der experimentellen Pharmakologie XXII/2
Herausgeber: K.K. Junkmann,
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1969
39. Loch E.G., Kaiser E.
Hormonale Kontrazeptiva.
Aspekte der Erst- und Wiederverordnung
Ärztl. Praxis XXVI Jahrgang Nr. 53 (2511-2513) 1974
40. Loskant G. und Heinen G.
Zytologische und kolposkopische Befunde vor und nach Verabreichung von Ovulationshemmern
Zentralblatt für Gynaekologie 90, 13 (6 9-613) 1968
41. Martinez-Manatou J., Cortez V., Giner J., Aznar R., Casasola J. And Rudel H.W.
Low Doses Of Progestogens As An Approach To Fertility Control
Fert. Steril. 17 (1) 1966

42. Martinez-Manatou J., Maqueo-Topete M., Gilbert R.A. And Goldzieher J.W.
Human Endometrial Activity Of
Several New Derivates Of 17
Acetoxyprogesterone.
Fert. Steril. 13 (169) 1962
43. Maqueo-Topete M., Perez-Vega E., Goldzieher J.W.,
Martinez-Manatou J., And Rudel H.W.
Comparison Of The Endometrial
Activity Of Three Synthetic Pro-
gestins Use In Fertility Control
Am. J. Obstet. Gynec. 85 (427)
1963
44. McBride W.G. Eine Serienmethode zur Ovulations-
hemmung unter Anwendung von Äthi-
nylöstadiol
Arzneimittel Forsch. 19 (1271-1273)
1969
45. Mehring W. Einfluß der Ovulationshemmer auf
Vaginalbild und Portioepithel
Med. Klinik 60, 50 (2116-2117) 1965
46. Meyer R. Der mensuelle Zyklus und Menstrua-
tion. Beteiligung der übrigen Ge-
nitalorgane an den zyklischen Ver-
änderungen.
In Handbuch der speziellen patho-
logischen Anatomie und Histologie
Band 7/1, 75 und 83 Springer-Ver-
lag Berlin 1930

47. Mohr H.-J. Veränderungen des Zylinderepithels
der Cervixschleimhaut im normalen
Zyklus, in der Frühschwangerschaft,
sowie bei Ovulationshemmereinnahme
Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 58
(521-526) 1972
48. Papanicolaou G.N. And Shorr C.
The Action Of Ovarian Follicular
Hormone In The Menopause, As Indi-
cated By Vaginal Smears
Amer. J. Obstet. Gynec. 31 (806)
1936
49. Pateroc E., Prestele H.
Moderne Antikonzepction
Zeitschrift für Allgemeinmedizin
29 (1605-1609) 1979
50. Pincus G., Chang H.C., Zarrow M., Jafez E.S.E. And
Merill A.
Studies Of The Biological Acti-
vity Of Certain 1¹-Norsteroids
In Female Animals
Endocrinology 50 (695-707) 1956
51. Rauscher H.
Vergleichende Untersuchungen über
das Verhalten des Vaginalabstri-
ches, der Cervixfunktion und der
Basaltemperatur in zweiphasigen
Zyklen
Geburtsh. und Frauenheilk. 14
(320) 1954

52. Rindt W. Gestagenpotenz in der hormonalen Kontrazeption
Geburtsh. und Frauenheilk. 33
(640-646) 1973
53. Rindt.W. Modifikation der Zweiphasenmethode in der hormonalen Kontrazeption
Med. Welt 25 (153) 1974
54. Rothermich N.O. A Comparative Study Of The Effects Of Male And Female Sex Hormones On The Human Vaginal Smear
Endocrinology 25 (520-524) 1939
55. Rudel H.W., Martinez-Manatou J. And Maqueo-Topete M.
The Role Of Progestogens in Hormonal Control Of Fertility
Fert. Ster. 16 (158) 1965
56. Rudel H.W., Lebherz T., Maqueo-Topete M., Martinez-Manatou J. And Bessler S.
Assay Of The Anti-Oestrogenic Effects Of Progestogens In Women
J. Reprod. Fert. 13 (199-203)
1967
57. Schmidt- Elmendorf H., Kaiser E. und Kopera H.
The Effect Of 0,5 mg Lynestrenol On The Follicle Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Oestrogene And Pregnanediol Excretion During The Menstrual Cycle
Arzneimittelforschung 19 (1277-1279) 1969

58. Shorr E., Papanicolaou G.M., Stimmel E.J.
Neutralization Of Ovarian Follicular Hormone In Women By Simultaneous Administration Of Male Sex Hormone
Proc. Soc. Exper. Biol. And Med.
38 (759-762) 1938
59. Spornitz U.M., Ludwig K.S., Mall-Haefeli M.
Morphologic Alterations In The Epithelium Of The Human Oviduct Induced By A Low Dosis Of Gestagen
Archiv für Gynäkologie 223 (269-281) 1977
60. Tausk M.
Pharmakologie der Hormone
G. Thieme-Verlag Stuttgart (84-104 und 119-139) 1970
61. Tausk M.
Pharmacology Of The Endocrine System a) Related Drugs: Progesterone, Progestational Drugs And Antifertility Agents
Volume II Seite 266-269 Pergamon Press 1972
62. Tenhaeff D., Feldmann H.U., Rupek R.
Kontrazeption mit zwei niedrig dosierten Mestranol-Norethisteron Kombinationen
Fortschritt der Medizin 12 (470-482) 1972

Lebenslauf

Name: Peter Schuhmann

Geburtsort und
Geburtsdatum: Würzburg
24. November 1950

Eltern: Dr. med. Andreas Schuhmann
Arzt für Innere Medizin und Radiologie
Eleonore Schuhmann, geb. Pfannes

Ausbildung: 1956 - 1960 Rothbuchen-Volksschule in
München
1960 - 1967 Albert-Einstein-Gymnasium in
München (neusprachlich)
1967 - 1969 Camerloher-Gymnasium in
Freising (musisch)
1970 - 1977 Studium der Humanmedizin an
der Ludwig-Maximilians-
Universität in München
1977 - 1978 Medizinalassistent an der
II. Universitätsfrauenklinik,
Medizinischen Innenstadtlinik
der Ludwig-Maximilians-Univer-
sität München, sowie an der
Chirurgischen Abteilung des
Kreiskrankenhauses Altötting.
Seither als Assistenzarzt
auf den Abteilungen Anaesthesie
und Innere Medizin der Kreiskran-
kenhäuser Altötting und Mühldorf
tätig.

Familienstand: seit 1973 verheiratet, 2 Kinder im Alter von
5 und 3 Jahren.

